

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Speciální chemicko-biologické obory
Studijní obor: Molekulární biologie a biochemie organismů



Kateřina Lišková

IL-25 jako nový terapeutický cíl u léčby alergických onemocnění

IL-25; Novel target to treat allergic diseases

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Jiří Hrdý, Ph.D.

Praha, 2018

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 8. 5. 2018

Podpis

Poděkování:

Ráda bych poděkovala svému školiteli RNDr. Jiřímu Hrdému, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, za cenné rady a také za podněty a připomínky.

Abstrakt

Interleukin (IL) 25 patří mezi prozánětlivé cytokiny podporující buněčnou odpověď typu Th2. Jeho alternativní název je IL-17E a společně s dalšími 5 členy patří na základě podobnosti aminokyselinových sekvencí do cytokinové rodiny IL-17. Zdrojem a cílovými buňkami IL-25 jsou mnohé typy buněk. IL-25 není produkován pouze různými druhy imunitních buněk, ale na jeho produkci se podílí i epitelální a Panethovy buňky. Jeho receptory tvoří heterodimery složené z 2 podjednotek – IL-17RA a IL-17RB. Oba receptorové proteiny jsou pro IL-25 zprostředkované aktivity vyžadovány a vyskytují se i u jiných členů rodiny IL-17. IL-25 hraje mimo jiné důležitou roli v alergiích - jedné z nejčastějších nemocí obyvatel vyspělých zemí. Cytokin IL-25 je zkoumán především v souvislosti s astmatem. Opomenout však nelze další velmi časté typy alergií, mezi které patří např. potravinové alergie, atopická dermatitida a alergická rýma. I v těchto případech je úloha IL-25 nezanedbatelná a studovaná. Na základě poznatků o biologii IL-25 a jeho roli v alergiích může být právě onen cytokin významným terapeutickým cílem při léčbě alergických onemocnění. Jednou z možností je například použití neutralizační protilátky a následné blokování aktivity IL-25.

Klíčová slova:

interleukin-25, cytokiny, alergická onemocnění, zánět, astma, Th2 odpověď

Abstract

Interleukin (IL) 25 is a proinflammatory cytokine that promotes a Th2-type cell response. Its alternate name is IL-17E, and along with 5 other members, IL-25 belongs to the family of cytokine IL-17. The family is based on the similarity of their amino acid sequences. The source and target cells of IL-25 include many different cell types. IL-25 is not only produced by many types of immune cells, but epithelial and Paneth cells are involved in its production as well. Its receptors form heterodimers composed of 2 subunits - IL-17RA and IL-17RB. Both receptor proteins are required for IL-25 mediated activities and occur in other IL-17 family members. IL-25 also plays an important role in allergies - one of the most common diseases in developed countries. Cytokine IL-25 has been studied primarily in asthma. However, other very common types of allergies, such as food allergies, atopic dermatitis and allergic rhinitis, can not be overlooked. Even in these cases, the role of IL-25 is not negligible and is studied. Based on the knowledge of IL-25 biology and its role in allergies, this cytokine may be an important therapeutic target in the treatment of allergic diseases. One possibility is, for example, the use of neutralizing antibody and subsequent blocking of IL-25 activity.

Key words:

interleukin-25, cytokines, allergic diseases, inflammation, asthma, Th2 response

Seznam zkratek

Act1	activin 1
AHR	hyperreaktivita dýchacích cest (z angl. airway hyperresponsiveness)
AP1	activator protein 1
APC	buňka předkládající antigen (z angl. antigen-presenting cell)
Areg	amphiregulin
CCL	z angl. chemokine (C-C motif) ligand
CD	diferenciační antigen (z angl. cluster of differentiation)
CTLA8	z angl. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 8
CXCL	z angl. chemokine (CXC motif) ligand
DC	dendritická buňka (z angl. dendritic cell)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (z angl. deoxyribonucleid acid)
Eop	z angl. eosinophil-lineage committed progenitor
FADD	z angl. fas-associated protein with death domain
GATA-3	transkripční faktor vázající se na DNA sekvenci GATA (z angl. transcription factor binding to sequence GATA of DNA)
HDM	roztoči v domácím prachu (z angl. house dust mite)
HPC	hematopoetická progenitorová buňka (z angl. hematopoietic progenitor cells)
ICAM	mezibuněčná adhezivní molekula (z angl. intercellular adhesive molecule)
IFN- γ	interferon γ
Ig	imunoglobulin
Ih2	vrozené pomocné buňky typu 2 (z angl. innate helper 2)
IL	interleukin
IL-17RA	interleukin-17 receptor A
IL-17Rh1	interleukin-17 receptor homolog 1
IL-17RB	interleukin-17 receptor B
ILC	přirozená lymfoidní buňka (z angl. innate lymphoid cell)

KO	z angl. knock out
MAP3K	mitogeny aktivovaná proteinkináza (z angl. mitogen-activated protein kinase)
MCP	progenitor žírných buněk (z angl. mast cell progenitor)
mDC	myeloidní dendritická buňka (z angl. myeloid dendritic cell)
MMC	slizniční žírná buňka (z angl. mucosal mast cell)
MMPC-type 2	multipotentní progenitorová buňka typu 2 (z angl. multipotent progenitor cell type 2)
mRNA	informační ribonukleová kyselina (z angl. messenger ribonucleid acid)
NF- κ B	jaderný faktor kappa B (z angl. nuclear factor-kappaB)
NHC	z angl. natural helper cell
NKT	z angl. natural killer T lymphocyte
NMF	z angl. natural moisturizing factor
PAF	faktor aktivující krevní destičky (z angl. platelet activating factor)
PCR	polymerázová řetězová reakce (z angl. polymerase chain reaction)
pDC	plazmacytoidní dendritická buňka (z angl. plasmacytoid dendritic cell)
ROR- α	z angl. retinoic acid receptor- related-orphan-receptor alpha
TAK1	z angl. transforming growth factor- β -activated kinase 1
TGF- β	transformující růstový faktor beta (z angl. transforming growth factor beta)
TLR	receptory skupiny Toll (z angl. Toll-like receptors)
Th	pomocné T lymfocyty (z angl. T helper lymphocytes)
TNF	faktor nekrotizující nádory (z angl. tumor necrosis factor)
TRADD	z angl. TNF receptor associated death domain protein
TRAF6	z angl. TNF receptor associated factor 6
TSLP	thymový stromální lymfopoietin (z angl. thymic stromal lymphopoietin)
VCAM	cévní adhezivní molekula (z angl. vascular cell adhesion molecule)
WT	z angl. wild typ

Obsah

1. Úvod	1
2. IL-25.....	3
2.1. Rodina IL-17	3
2.2. Objevení IL-25	4
2.3. Produkce IL-25	5
2.4. Struktura receptoru IL-25	7
2.4.1. IL-17RA	7
2.4.2. IL-17RB.....	7
2.5. Funkce IL-25.....	9
2.5.1. Aktivace NF- κ B a stimulace produkce IL-8	9
2.5.2. Podpora Th2 odpovědi	9
2.5.3. Regulace produkce IL-9	10
2.5.4. Role v parazitárních helmintózních infekcích.....	10
2.6. IL-25 a přirozené lymfoidní buňky typu 2	13
3. Alergie	15
4. IL-25 v alergiích	16
4.1. Potravinové alergie.....	17
4.2. Atopická dermatitida	18
4.3. Alergická rýma	20
4.4. Alergické astma	21
5. Terapie	23
6. Závěr.....	26
7. Použité zdroje	27

1. Úvod

Interleukin (IL) 25 je prozánětlivým cytokinem patřícím do cytokinové rodiny IL-17. Cytokiny jsou základní složkou humorální imunity a mohou mít celou řadu funkcí. Konkrétně IL-25 podporuje imunitní reakci zprostředkovanou pomocnými T lymfocyty typu 2 (Th2). Zralé efektorové buňky Th2 se vyvíjí z naivních CD4⁺ T lymfocytů po setkání s antigenem na tzv. buňkách předkládajících antigen (APC) a za přítomnosti IL-4. Právě poměr cytokinů IL-4 a IL-12 rozhoduje o tom, zda nastane imunitní reakce typu Th1 nebo Th2. Převažuje-li IL-4, imunitní systém se přiklání k Th2 buněčné odpovědi a inhibuje buněčnou odpověď typu Th1.

IL-25 se často studuje v souvislosti s alergiemi. Alergie jsou onemocnění, u kterých se opakovaným vystavováním neškodných antigenů vnějšího prostředí navozují zánětlivé změny, často vedoucí k poruchám funkce a struktury tkání. Příčinou alergií bývají genetické faktory i vlivy vnějšího prostředí. Velmi populární je hygienická hypotéza, která nám částečně vysvětluje příčinu nárůstu alergií. Říká, že za dramatický vzrůst počtu alergiků v dnešní době oproti dobám minulým zodpovídá způsob života – např. zvýšená hygiena, změna stravovacích návyků nebo snadno dostupná očkování a antibiotika. Tyto faktory vedou k nižší mikrobiální zátěži imunitního systému novorozence. Takto snížená stimulace imunitního systému způsobuje jeho opožděné vyžívání s déle trvající převahou Th2 buněčné odpovědi, která může přispívat k vzniku alergických onemocnění.

Alergie jsou v této době nejpočetnějšími poruchami imunity v ekonomicky vyspělých zemích. Státní zdravotní ústav uvádí, že se alergie vyskytují u 25 % populace a předpokládá, že tato procenta budou nadále narůstat.¹ Z tohoto důvodu nabývá na významu hledání různých způsobů léčby alergií. Právě jedním z nových způsobů léčby by se mohlo stát blokování aktivity IL-25. Alergie se v současné době nejčastěji léčí pomocí kortikoidů nebo antihistaminik či samotnou profylaxí, ne vždy je však léčba dostatečně účinná. Zabráněním aktivity IL-25 by se mohla potlačit preference Th2 buněčné odpovědi a tím by mohlo dojít ke zlepšení alergického onemocnění.

Úloha IL-25 se v mnoha případech zkoumá u alergického astmatu, a to nezdědka společně s dalším prozánětlivým cytokinem IL-33 nebo thymovým stromálním lymfopoietinem (TSLP).

¹ ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ MINISTERSTVA VNITRA. *Světový den alergie a astmatu*. [online]. 2017 [cit. 2018-03-12]. dostupné z: <https://www.zzmv.cz/svetovy-den-alergie-a-astmatu>

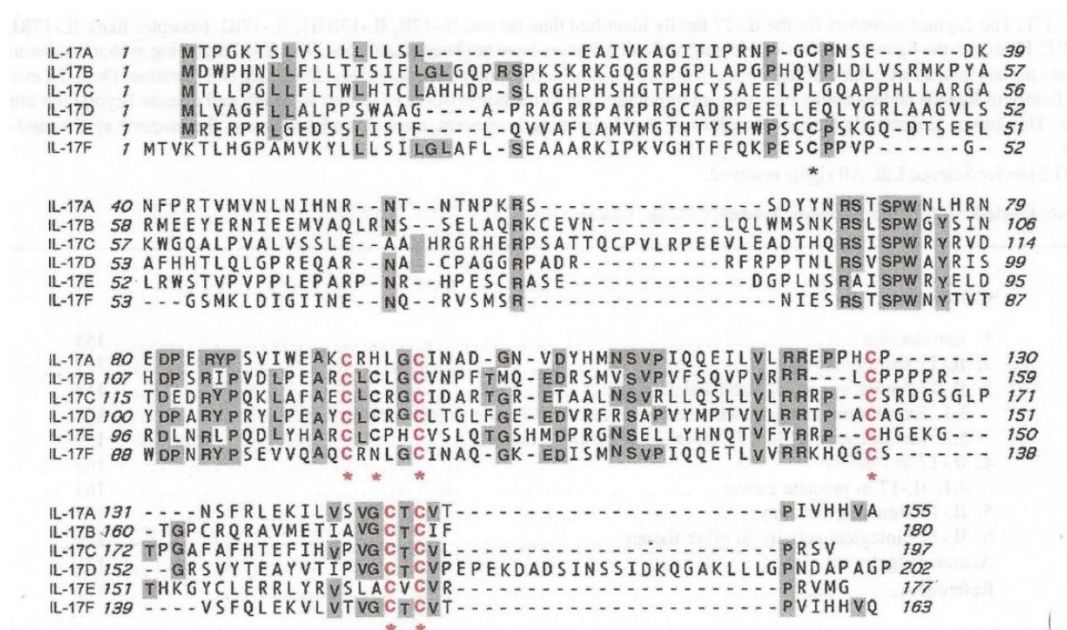
Alergické astma je závažné onemocnění, projevující se především záchvaty dušnosti střídajícími se s obdobím klidu mezi nimi. Nejrizikovější skupinou pro rozvoj astmatu představují lidé trpící alergiemi, zejména atopickým ekzémem. U velkého počtu dětí, které trápí atopický ekzém se později vyvine právě zmiňované astma. Tento jev se nazývá atopický pochod (angl. atopic march). Atopický pochod popisuje cestu přes původní atopický ekzém k problémům s dýcháním, vedoucím až k alergickému astmatu.

Bakalářská práce si klade za cíl vysvětlit a popsat funkční a strukturní vlastnosti IL-25 včetně jeho receptoru. V dalších kapitolách seznamuje s mechanismy alergií, preferenčními reakcemi typu Th2 s následnou tvorbou imunoglobulinu izotypu E (IgE). Těžištěm práce je popis role IL-25 v alergiích a návrh terapeutické možnosti blokování aktivity IL-25 v alergických onemocnění. Práce se rovněž zaměřuje na astma, představující významné alergické onemocnění, v jehož souvislosti je stále častěji zkoumán IL-25.

2. IL-25

2.1. Rodina IL-17

IL-25 bývá označován alternativním názvem IL-17E, což naznačuje, že patří do rodiny IL-17, společně s dalšími pěti členy: IL-17A (označován také jako IL-17), IL-17B, IL-17C, IL-17D a IL-17F. Pro všechny tyto zástupce rodiny IL-17 jsou charakteristické společné homologické úseky aminokyselinové sekvence a prostorově konzervované cysteiny. (Moseley et al., 2003) Tyto společné rysy členů rodiny IL-17 jsou znázorněny na obrázku 1.

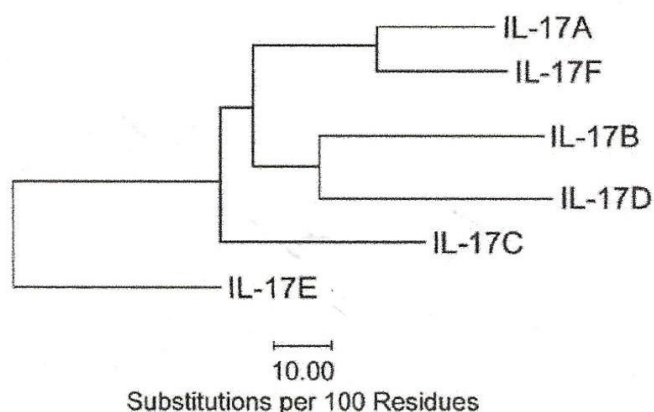


Obr. 1: Sekvenční podobnost členů interleukinové rodiny 17 (převzato z Moseley et al., 2003)

Na obrázku jsou aminokyselinové sekvence příslušníků interleukinové (IL) rodiny 17. Identické aminokyselinové úseky jsou vybarvené šedou barvou a prostorově konzervované cysteiny mají červené označení.

Z cytokinové rodiny IL-17 byl jako první objeven cytokin IL-17A. Nalezen byl v roce 1993 v myších T buňkách a jeho původní název byl CTLA 8 (z angl. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 8). (Arragwal et al., 2002) Na základě jeho homologické aminokyselinové sekvence byly identifikovány všechny ostatní členové rodiny IL-17. (Arragwal et al., 2002, Moseley et al., 2003) Právě IL-17E se od původního a prvně objeveného IL-17A, i ostatních členů rodiny IL-17 značně liší svojí biologickou funkcí. (Fort et al., 2001) Kromě biologické aktivity se IL-25 nejvíce liší v porovnání s dalšími příslušníky rodiny svou aminokyselinovou sekvenční podobností s prvně odhaleným IL-17A, která je pouze 17 %. U IL-17F se vyskytuje

největší homologie s IL-17A, která představuje 40-55 %, IL-17B má 29 %, IL-17D má 25 % a u IL-17C je podobnost aminokyselinové sekvence 23 %. Na základě těchto údajů byly seřazeny a fylogeneticky charakterizovány sekvence aminokyselin členů rodiny IL-17 za použití Clustal W (Kolls et al., 2004), biologického programu na porovnávání sekvencí aminokyselin a nukleových kyselin. Výsledkem srovnání je dendrogram na obrázku 2.



Obr. 2: Příbuznost aminokyselinových sekvencí mezi členy interleukinové rodiny 17 (převzato z Moseley et al., 2003)

Dendrogram ukazuje vzájemnou aminokyselinovou sekvenci podobnost příslušníků interleukinové (IL) rodiny 17. Z obrázku je patrné, že největší podobnost mezi sebou sdílí IL-17A s IL-17F. Další dvojici s nejvíce identickou společnou aminokyselinovou sekvencí je IL-17B a IL-17D. Následujícím nejbližším cytokinem k těmto čtyřem zmíněným (IL-17A, IL-17F, IL-17B a IL-17D) je IL-17C. Nejvzdálenějším cytokinem rodiny IL-17, co se týká podobnosti sekvence aminokyselin, je IL-17E.

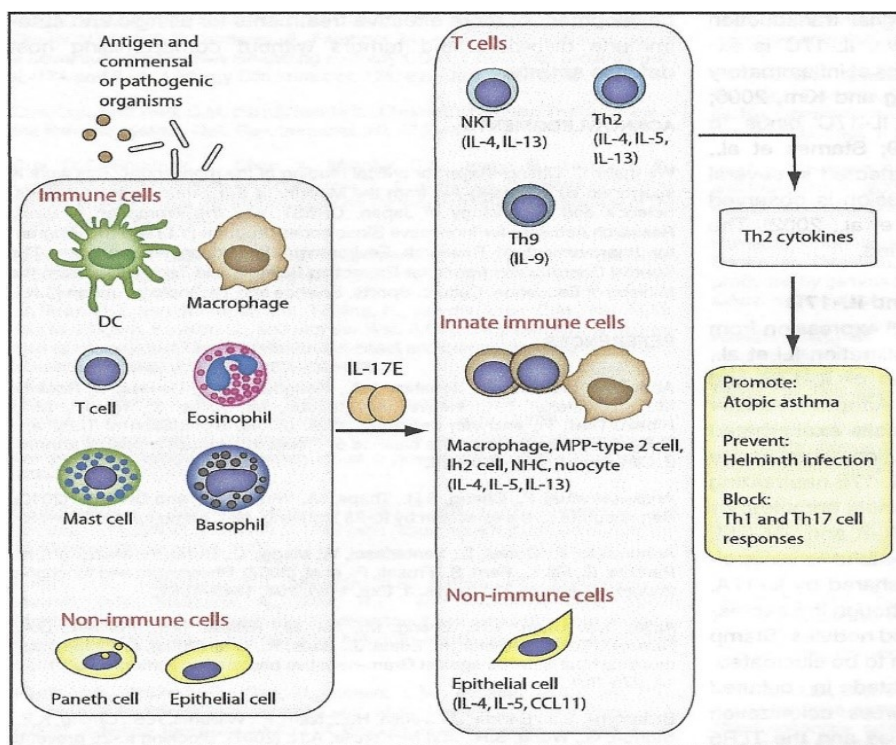
2.2. Objevení IL-25

IL-25 byl objeven v roce 2001. Skládá se ze 177 aminokyselin a k jeho identifikaci vedla analýza informací lidských genomových deoxyribonukleových kyselinových (DNA) sekvencí dostupná v GenBank. Byla získána komplementární DNA, která odpovídala genu pro IL-25. Přítomnost informační ribonukleové kyseliny (mRNA) pro tento cytokin byla prokázána ve velmi nízkých hladinách v několika lidských tkáních jako je mozek, mícha, plíce, průdušnice, ledviny, nadledvinová žláza, prostata a varlata pomocí kvantitativní PCR (polymerázové řetězové reakce). (Lee et al., 2001)

2.3. Produkce IL-25

IL-25 je produkován různými typy buněk - buňkami původu imunitního i neimunitního. Mezi buňky imunitního původu patří dendritické buňky (DC), makrofágy, T buňky, eozinofily, bazofily a žírné buňky. Buňkami neimunitního původu jsou buňky epitelální a Panethovy buňky.

Cílovými buňkami pro IL-25 jsou T buňky adaptivní imunity, konkrétně Th2, Th9 a NKT (z angl. natural killer) buňky. IL-25 dále působí na epitelální buňky a na různé druhy buněk přirozené imunity – makrofágy, multipotentní progenitorové buňky typu 2 (MMCP-type 2), vrozené pomocné buňky typu 2 (Th2 buňky), NHC (z angl. natural helper cell) a nuocyty. Produkce a působení IL-25 je znázorněno na obrázku 3. (shrnutí v Iwakura et al., 2011 a Song et al., 2013)



Obr. 3: Produkce a cílové buňky interleukinu 25 (interleukinu 17E) (převzato z Iwakura et al., 2011)

Po působení antigenů na různé imunitní buňky (dendritické buňky (DC), makrofágy, T buňky, eosinofily, žírné buňky, bazofily) i neimunitní buňky (Panethovy buňky, epiteliální buňky), dochází k produkci interleukinu (IL) 25. IL-25 se váže na T buňky, vrozené imunitní buňky i buňky neimunitní a následně je aktivuje. Působením IL-25 na NKT lymfocyty (z angl. natural killer T lymphocyte) a pomocné T lymfocyty typu 2 a 9 (Th2, Th9) dochází k produkci cytokinů IL-4, IL-5, IL-13, IL-9. Stejně tak vrozené imunitní buňky aktivované IL-25, konkrétně makrofágy, multipotentní progenitorové buňky typu 2 (MPP-type 2 buňky), vrozené pomocné buňky typu 2 (ih2 buňky), NHC (z angl. natural helper cell) a nuocyty jsou zdrojem Th2 cytokinů (IL-4, IL-5, IL-13). IL-25 působením na epiteliální buňky podporuje produkci IL-4, IL-5 a chemokinů CCL11. Aktivace T buněk, vrozených imunitních buněk a epiteliálních buněk podporuje produkci Th2 cytokinů a následně zvyšuje imunitní odpověď typu 2. Mimo jiné produkce Th2 cytokinů snižuje Th1 a Th17 buněčnou odpověď, podporuje atopické astma a zabraňuje infekcím způsobených helminty.

2.4. Struktura receptoru IL-25

Receptor pro IL-25 je heterodimerní a je složen z 2 podjednotek- IL-17 receptor A (IL-17RA) a IL-17 receptor B (IL-17RB). Receptorová podjednotka IL-17RB je označována často jako IL-17 receptor homolog 1 (IL-17Rh1).

2.4.1. IL-17RA

Receptorová podjednotka IL-17RA je společná pro receptory cytokinů IL-17A, IL-17F a IL-25. I přes to, že tyto interleukiny mají jednotný receptorový protein, byla zjištěna nezávislost mezi IL-25 a dvěma zbývajících interleukiny. Na základě tohoto zjištění se ukázalo, že IL-17RA hraje přímou roli ve zprostředkování odpovědi IL-25.

V myších splenocytech stimulovaných IL-25 nebyla detekována žádná hladina IL-17A ani IL-17F. Produkce IL-17A a IL-17F tedy není vyvolána IL-25. Další pokus potvrzující nezávislost těchto cytokinů byl založen na stimulaci myších splenocytů cytokiny IL-17A a IL-17F, kdy nedošlo k produkci IL-5 a IL-13, což je pro IL-25 stimulaci typické. Tudíž produkce IL-5 a IL-13 po stimulaci IL-25 je zcela nezávislá na IL-17A a IL-17F. (Rickel et al., 2008)

2.4.2. IL-17RB

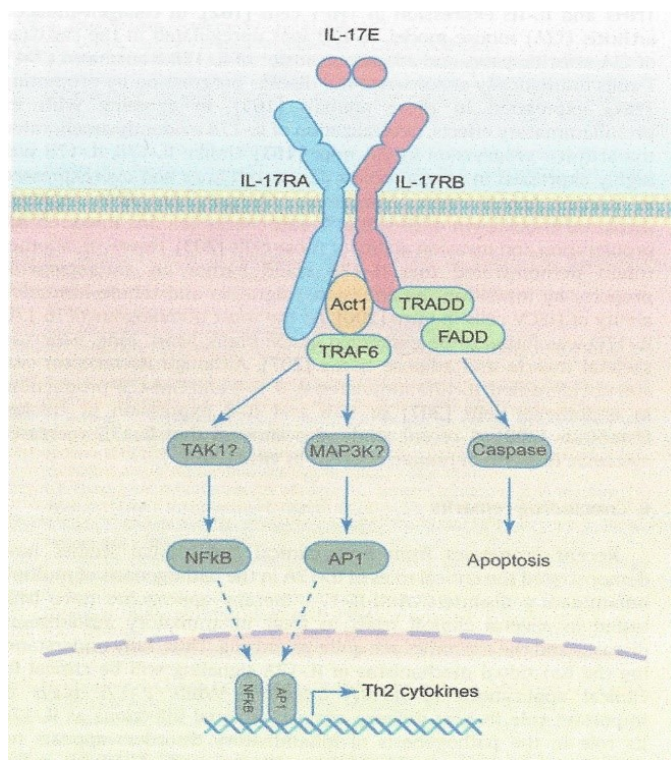
Druhý receptorový protein IL-17RB je společný pro receptory cytokinů IL-25 i IL-17B, a to i přesto, že tyto cytokiny mají jinou, až antagonistickou funkci. Zatímco IL-25 silně podporuje Th2 buněčnou odpověď a prozánětlivé alergie dýchacích cest, IL-17B tuto buněčnou odpověď naopak umírňuje a působí protizánětlivě. Protichůdná funkce těchto dvou cytokinů byla zkoumána na myším modelu u alergického astmatu, akutní kolitidy a infekce způsobené *Citrobacter rodentium*, kde byla prokázána patogenní funkce IL-25 a ochranná funkce IL-17B. (Reynolds et al., 2015) Výzkumy bylo prokázáno, že IL-25 se váže na IL-17RB s vyšší afinitou než IL-17B. (Lee et al., 2001, Reynolds et al., 2015)

Expres mRNA pro IL-17RB byla měřena v různých lidských tkání pomocí kvantitativní PCR. Výrazně nejvyšší se ukázala v ledvinách, následně v plicích, tenkém střevě a varlatech. Nejnížší exprese mRNA pro IL-17RB byla zaznamenána v srdci, slezině a kostní dřeni. (Lee et al., 2001)

Rickel et al. zkoumali ve svém výzkumu roli těchto dvou receptorových podjednotek ve funkci IL-25 s pomocí KO (z angl. knock out) myší a antagonistických protilátek. Prokázali, že pro funkci IL-25 jsou nutné oba receptorové proteiny, IL-17RA i IL-17RB. Závislost biologické

aktivity IL-25 na IL-17RA byla dlouho skryta, protože nebyla detekována interakce mezi IL-25 a IL-17RA. Přestože se však IL-25 na IL-17RA přímo neváže (na rozdíl od IL-17BR), je v aktivitách zprostředkovaných IL-25 také zapojen. (Rickel et al., 2008)

Signalizace IL-25 prostřednictvím receptorů je znázorněna na obrázku 4.



Obr. 4: Signalizace interleukinu 25 (interleukinu 17E) (převzato ze Song et al., 2013)

Vazba interleukinu (IL) 25 na jeho heterodimerní receptor interleukin 17 receptor A/interleukin 17 receptor B (IL17RA/IL17RB) vede k aktivaci transkripčních faktorů - jaderný faktor kappaB (NF-kB) a activator protein 1 (AP-1) přes adaptorový protein activin 1 (Act1) a TNF receptor associated factor 6 (TRAF6). Tento signální komplex využívá IL-25 k produkci Th2 cytokinů.

Jinou, alternativní dráhu vyvolává IL-25 u nádorových buněk vysoce exprimujících IL-17RB, kdy dochází k apoptóze díky TNF receptor associated death domain protein (TRADD) a fas-associated protein with death domain (FADD) a následně aktivací kaspázy, která apoptózu zahajuje.

TAK1: z angl. transforming growth factor- β -activated kinase 1

MAP3K: mitogeny aktivovaná proteinkináza

2.5. Funkce IL-25

2.5.1. Aktivace NF- κ B a stimulace produkce IL-8

Již při objevení IL-25 bylo experimentálně prokázáno, že IL-25 vyvolává aktivitu transkripčního faktoru NF- κ B (jaderný faktor kappa B). Předpokládalo se, že tento transkripční faktor zprostředkovává prozánětlivý signál. Tato domněnka přisuzovala IL-25 prozánětlivou činnost. K myšlence prozánětlivé úlohy IL-25 směřoval i fakt, že byla prokázána aktivace NF- κ B již dříve objeveným příbuzným cytokinem IL-17A, který je prozánětlivý a mimo jiné podporoval produkci IL-8. Na základě toho byl zkoumán efekt IL-25 na produkci IL-8. Prokázalo se, že IL-25 vyvolává produkci prozánětlivého chemokinu IL-8. (Lee et al., 2001) Cytokin IL-8 je hlavní chemotaktickou látkou neutrofilů a podle mezinárodní nomenklatury chemokinů má název CXCL8 (z angl. chemokine CXC motif ligand)

2.5.2. Podpora Th2 odpovědi

Při peritoneální aplikaci IL-25 do myši byla pozorována splenomegalie, zvýšená hladina eozinofilů, IgE, IgG a IgA v krvi. Počet neutrofilů po aplikaci IL-25 se nezměnil, na rozdíl od eozinofilů, u kterých IL-25 vyvolává mobilizaci. Dalšími změnami byly patologické změny v plicích a gastrointestinálním traktu (např. infiltrace eozinofilů a zvýšené množství hlenu).

Za všechny tyto dopady po vystavení IL-25 jsou zodpovědné Th2 cytokiny – IL-4, IL-5 a IL-13, jejichž exprese vyvolává právě IL-25. Tedy účinky, objevující se následně po aplikaci IL-25 jsou nepřímo zprostředkovány samotným IL-25. (Fort et al., 2001) IL-25 má zároveň za následek, kromě indukci Th2 cytokinů – IL-4, IL-5, IL-13, pokles interferonu gama (IFN- γ). V nepřítomnosti IL-25 se aktivované T buňky diferencují více do Th1 buněk produkujících IFN- γ . (Owyang et al., 2006, Angkasekwinai et al., 2007) Zvýšení počtu Th2 buněk v přítomnosti IL-25 se dá podpořit neutralizací IFN- γ . A naopak účinku IL-25 zabraňuje protilátka anti-IL-25. (Angkasekwinai et al., 2007) Ukázalo se, že i v absenci IL-25 se exprimují Th2 cytokiny (IL-4, IL-5 a IL-13), jsou-li Th1 cytokiny blokovány. (Owyang et al., 2006)

Byla též zkoumána exprese IL-17RB na odlišných myších populacích Th buněk. Po diferenciaci Th buněk byla exprese IL-17RB zachována pouze na Th2 buňkách, nikoli na Th1 a Th17. Právě tato selektivní exprese přináší podporu IL-25 v diferenciaci Th2 buněk. (Angkasekwinai et al., 2007)

2.5.3. Regulace produkce IL-9

IL-25 podporuje produkci IL-9 (Angkasekwina et al., 2010), který je spojován s mnoha imunopatologickými chorobami, například s astmatem. IL-9 je produkován subpopulací Th9 buněk, avšak dlouho byl řazen mezi Th2 cytokiny. Th9 lymfocyty vznikají z naivních prekurzorových T buněk nebo mohou vzniknout přeměnou z již diferencovaných Th2 buněk, mezi které byly kdysi zařazeny. Za toto přeformování je zodpovědný transformující růstový faktor beta (TGF- β). (Veldhoen et al., 2008).

Zvýšené počty Th9 buněk se objevují v periferní krvi u osob trpících alergiemi v porovnání se zdravými jedinci. Toto zvýšení hladiny Th9 lymfocytů koreluje i se zvýšením hladiny IgE. (Jones et al., 2012)

IL-25 je označován jako regulátor exprese IL-9. Jeho receptorová podjednotka IL-17BR byla pozorována u Th2 a Th9 buněk, nikoli u Th1 lymfocytů. Bylo potvrzeno, že IL-25 zvyšuje produkci IL-9 v Th9 buňkách a pro regulaci Th9 cytokinové exprese prostřednictvím IL-25 jsou podstatné obě jeho receptorové podjednotky, IL-17RA i IL-17RB. (Angkasekwina et al., 2010)

2.5.4. Role v parazitárních helmintózních infekcích

Ačkoli IL-25 podporuje vznik alergických infekcí, působí ochranně v několika střevních infekcích způsobených helminty.

Aplikace IL-25 může sloužit jako terapeutický prostředek proti parazitárním infekcím způsobenými helminty na základě zvýšení Th2 odpovědi v gastrointestinálním traktu. (Pei et al., 2016, Owyang et al., 2006)

Protektivní úloha IL-25 v boji proti parazitární infekci byla potvrzena na experimentálních modelech používající tyto parazity - *Nippostrongylus brasiliensis* (Fallon et al., 2006), *Trichuris muris* (Owyang et al., 2006), *Trichinella spiralis* (Angkasekwina et al., 2013) a *Heligmosomoides polygyrus bekeri* (Pei et al., 2016).

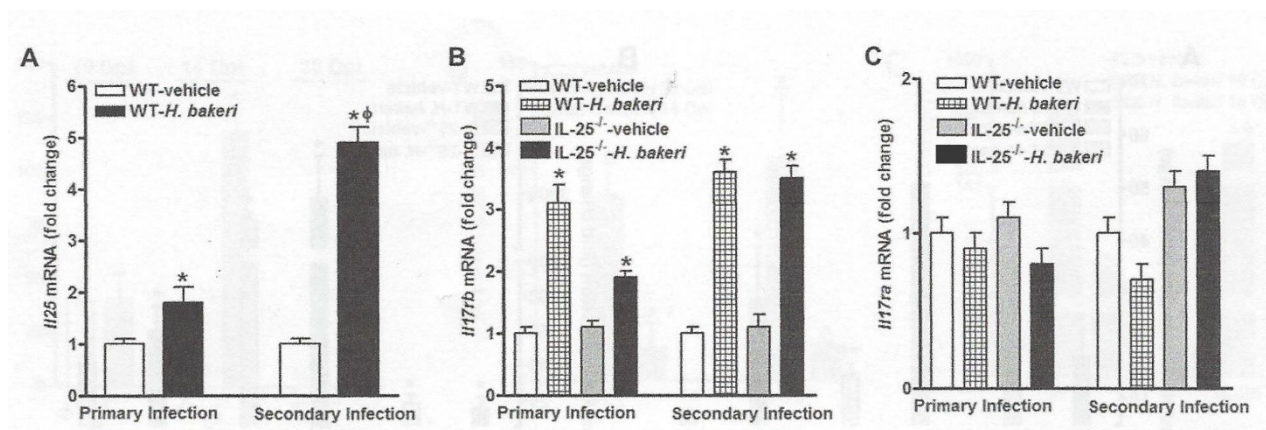
Absence IL-25 u infekce způsobené *Nippostrongylus brasiliensis* vedla ke snížené schopnosti obrany proti této parazitární infekci a IL-25 KO myši vykazovaly časové zpoždění produkce Th2 cytokinů. (Fallon et al., 2006)

Na modelu *Trichuris muris* byla prokázána důležitá úloha IL-25 v podpoře produkce Th2 cytokinů. Infikované WT (z angl. wild type) myši vykazovaly zvýšenou hladinu mRNA pro IL-4 a IL-13, zvýšení IFN- γ bylo zanedbatelné. Naproti tomu IL-25 KO myši měly během infekce

hladinu mRNA IL-4 a IL-13 výrazně nižší a hladina IFN- γ naopak výrazně vzrostla. Mohlo by se tedy zdát, že IL-25 je nutnou molekulou pro vývoj Th2 buněčné odpovědi, avšak ukázalo se, že i při nepřítomnosti IL-25 dochází k expresi IL-4, IL-5 a IL-13, je-li blokována Th1 imunitní odpověď protilátkami proti Th1 cytokinům. (Owyang et al., 2006)

U dalšího experimentálního modelu *Trichinella spiralis* se současně v infekci objevují antigenně specifická Th2 odpověď i Th9 odpověď, které jsou pro efektivní obranu proti *T. spiralis* potřebné. Imunitní odpověď Th9 je podpořena IL-25 a řídí aktivaci žírných buněk a sekreci antimikrobiálních proteinů, přispívajících k odstranění parazita. (Angkasekwina et al., 2013) Zvýšené množství žírných buněk a Panethových buněk se ukázalo důležité pro efektivní vypuzení *T. spiralis* a sekrece produktů Panethových buněk (kryptidiny, lysozomy, fosfolipáza A) přispívá k ochraně slizničního povrchu a též se podílí na imunitní obraně proti *T. spiralis*. (Ha et al., 1983, Kamal et al., 2001)

Na modelu parazitární infekce způsobené *Heligmosomoides polygyrus bekeri* bylo mimo jiné studováno, zda infekce ovlivňuje expresi IL-25 a jeho receptoru. Výsledek je zobrazen na obrázku 5. Z obrázku je patrné, že infekce zvyšuje expresi IL-25 a IL-17RB. Proti hostitelské obraně v primárních a sekundárních infekcích *H. polygyrus bekeri* má negativní vliv nepřítomnost IL-25. (Pei et al., 2016)



Obr. 5: Efekt infekce *Heligmosomoides polygyrus bekeri* na expresi interleukinu 25 a jeho receptorových podjednotek (upraveno dle Pei et al., 2016)

Na grafech je vidět měření hladin messenger ribonukleové kyseliny (mRNA) pro interleukin (IL) 25 a jeho 2 receptorové podjednotky: interleukin 17 receptor B (IL-17RB) a interleukin 17 receptor A (IL-17RA). Byl porovnáván vliv této infekce na expresi mRNA IL-25 a jeho receptorových podjednotek. Srovnávány byly hladiny těchto mRNA v tenkém střevě neinfikovaných wild typ (WT) myší, WT myší infikovaných *H. polygyrus bekeri*, IL-25 KO neinfikovaných myší a IL-25 KO infikovaných myší.

Graf A ukazuje rozdíl hladiny mRNA IL-25 u neinfikovaných a infikovaných WT myší. Z grafu je patrné, že při infekci je exprese IL-25 vyšší. Výrazně vyšší exprese je u infekce sekundární, v porovnání s primární infekcí.

Graf B znázorňuje hladiny mRNA receptorové podjednotky IL-17RB. K výraznému zvýšení exprese IL-17RB došlo při infekci WT myší i IL-25 KO myší, a to v primární i sekundární infekci. Při porovnávání primární a sekundární infekce se silně zvýšila exprese u IL-25 KO myší po sekundární infekci.

Graf C ukazuje hladiny mRNA receptorové podjednotky IL-17RA. Z tohoto grafu nevyplývá změna exprese IL-17RA po infekci.

2.6. IL-25 a přirozené lymfoidní buňky typu 2

Jednou z dalších funkcí IL-25 je aktivace přirozených lymfoidních buňek (ILC). Jde o složky přirozené imunity. ILC jsou nedávno objevenou buněčnou skupinou, rozdělují se do 3 skupin: ILC1, ILC2 a ILC3. Toto dělení se odvíjí od jejich regulujících transkripčních faktorů a od cytokinů, které produkují a které mají za následek buď Th1, Th2 nebo Th17 imunitní odpověď. (Spits et al., 2013)

ILC2 byly dříve ve výzkumech nazývané jako nuocyty (Neill et al., 2010), NHCs (Moro et al., 2010), Ih2 buňky (Price et al., 2010) nebo MPPC-type 2 buňky (Saenz et al., 2010). Nyní tyto pojmy zastřešuje jejich název ILC2. Nelze však v současné době vyloučit, že jde o mírně odlišné podskupiny.

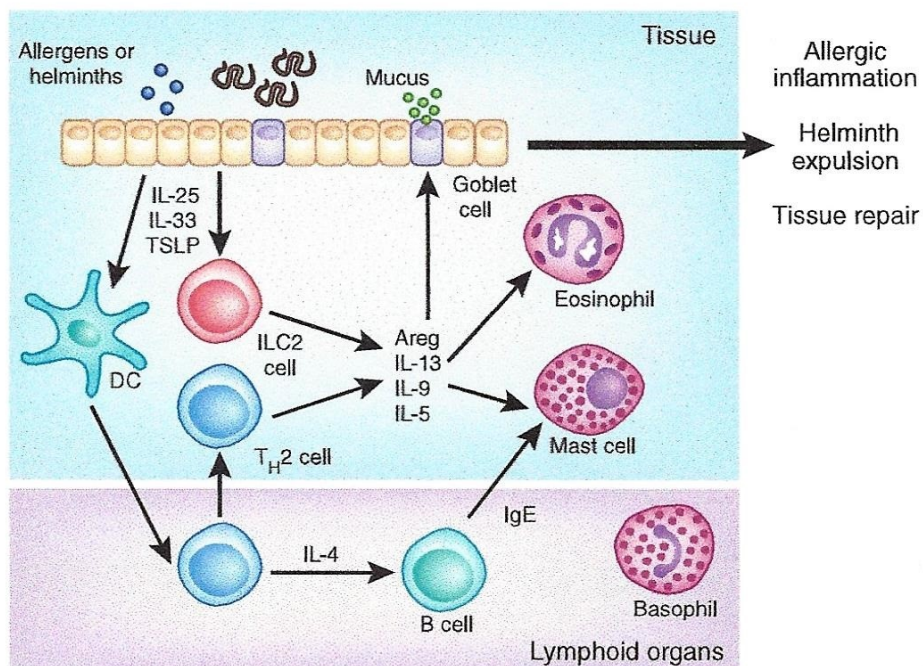
ILC2 jsou buňky hrající důležitou roli v alergických onemocnění či v infekci způsobené helminty. (Spits et al., 2013)

Pro skupinu ILC2 je podstatný v jejich vývoji IL-7 (Moro et al., 2010) a 2 transkripční faktory: GATA3 (transkripční faktor vážící se na DNA sekvenci GATA) (Mjosberg et al., 2012) a ROR α (z angl. retinoic acid receptor-related-orphan-receptor alpha) (Halim et al., 2012). GATA3 je transkripčním faktorem Th2 buněk a ILC2 jsou na něm závislé jak svým vývojem, tak funkcí. (Spits et al., 2013)

Nejsilnějšími stimuly pro aktivaci ILC2 jsou IL-25 a IL-33. Po působení těchto cytokinů na ILC2 dochází k produkci Th2 cytokinů IL-5 a IL-13. (Neill et al., 2010) Bylo zjištěno, že IL-33 stimuluje silněji ILC2 k produkci IL-13 v plicní tkáni, než IL-25 a je tedy větším aktivátorem alergických reakcí, včetně astma. Naopak ve střevě hraje hlavní protektivní úlohu proti *Nippostrongylus brasiliensis* IL-25. (Barlow et al., 2013)

Dalšími produkovánými cytokiny ILC2 jsou IL-6 a IL-9. (Spits et al., 2013)

Působení ILC2, jejich interakce s ostatními buňkami a průběh Th2 odpovědi je znázorněn na obrázku 6.



Obr. 6: Vzájemné interakce přirozených lymfoidních buněk typu 2 s okolními buňkami a průběh imunitní odpovědi zprostředkované pomocnými T lymfocyty typu 2 (převzato z Licona-Limón et al., 2013)

V odpovědi na alergeny či helminty dojde k narušení epiteliální bariéry a k produkci interleukinu (IL) 25, IL-33 a thymového stromálního lymfopoietinu (TSLP). Tyto 3 cytokiny se naváží na příslušné receptory na povrchu přirozených lymfoidních buněk typu 2 (ILC2), a tím ILC2 aktivují a dojde k sekreci cytokinů IL-5, IL-9 a IL-13. Sekrece IL-5 je zodpovědná za aktivaci a nahromadění eozinofilů a žírných buněk. IL-13 působí na pohárkové buňky, což vede k zvýšené produkci hlenu. IL-25, IL-33 a TSLP aktivují i dendritické buňky, které zahajují imunitní odpověď zprostředkovanou pomocnými T lymfocyty typu 2 (Th2). Aktivace T buněk v lymfoidních orgánech znásobuje Th2 buněčnou produkci a IL-4 působící na B buňky zajistí produkci imunoglobulinu E (IgE), které se naváží na Fc receptory žírných buněk a dojde k degranulaci. Amphiregulin (Areg) produkovaný ILC2 působí na epiteliální buňky a zasluhuje se o jejich reparaci. Odpovědi vyvolané produkcí Th2 cytokinů z Th2 buněk a ILC2 způsobuje vypuzení helminta, alergický zánět a opravu poškozené tkáně.

3. Alergie

Alergie jsou definovány jako hypersenzitivní reakce, způsobující zánětlivé změny v různých tkáních, které mohou vést k jejich poruchám funkce či struktury. Jsou výsledkem nepřiměřené reakce na neškodné antigeny z vnějšího prostředí u vnímavých jedinců. Dle klasifikace imunopatologických reakcí zavedené Coombsem a Gellem řadíme alergie do reakcí typu I, což jsou imunopatologické reakce s účastí protilátek IgE. Typ I se zakládá na produkci IgE proti různým alergenům (např. pylová zrna, zvířecí srst, antigeny z potravin). Tento druh přecitlivělosti se označuje jako atopie. Atopie vyobrazuje genetickou predispozici stát se citlivým k antigenům běžně vyskytujících se ve vnějším prostředí – obvykle k proteinům, kterým jsou vystaveni všichni, avšak velká většina (nealergiční jedinci) v odpovědi na ně nevytváří IgE protilátky. Následkem tvorby výše zmiňovaných protilátek je výskyt např. typických příznaků astmatu, ekzému nebo rinokonjunktivitidy. (Johansson et al., 2004)

Za posledních 50 let byl zaznamenán výrazný vzrůst počtu alergických onemocnění. Alergie byly a jsou především problémem ekonomicky vyspělých zemí, avšak nyní se již stávají nebezpečím i pro mnohé rozvojové země. (Campbell et al., 2015)

Protilátky IgE se váží na vysokoafinní Fc receptory na povrchu žírných buněk a bazofilů. Při vazbě alergenu či parazitárního antigenu na IgE, navázaném na Fc receptoru se indukuje degranulace buněk a výlev biologických mediátorů.

Vznik izotypu IgE je stimulován produkcí IL-4 a koncentrace IgE je u zdravých jedinců mizivá. Zvýšení IgE je majoritním mechanismem alergií a zároveň hraje významnou roli v obranných reakcích proti mnohobuněčným parazitům na sliznicích.

Typů alergických onemocnění existuje celá řada, mezi nejčastější patří například potravinové alergie, atopická dermatitida, alergická rýma a astma.

4. IL-25 v alergiích

Na základě poznatků, že IL-25 podporuje vznik Th2 buněčné odpovědi, je tento cytokin (vysoce pravděpodobně) součástí mechanismů alergií. (Yao et al., 2016)

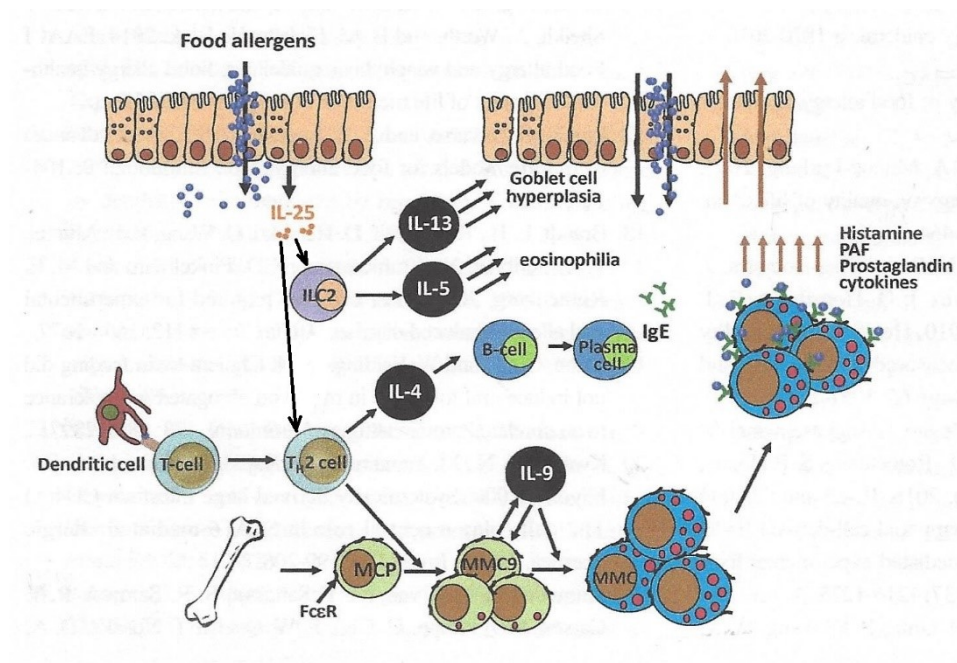
IL-25 působí v alergiích patologicky, což spočívá v jeho podpoře Th2 buněčné odpovědi a následné produkci Th2 cytokinů – IL-4, IL-5 a IL-13. Tyto cytokiny způsobí eozinofilii, hyperplazii buněk, zvýšenou produkci hlenu a sekreci IgE, IgA a IgG1. (Fort et al., 2001)

Alergické reakce nemusí být zprostředkovány pouze Th2 lymfocyty. Podílet se na nich mohou i ILC2, aktivované stimulací IL-25 a IL-33. ILC2 následně produkuje IL-5 a IL-13, které hrají důležitou roli v alergických onemocněních. (Neill et al., 2010) IL-5 se především podílí na aktivaci eozinofilů a IL-13 na zvýšené produkci hlenu.

4.1. Potravinové alergie

Mezi potravinové alergie řadíme přecitlivělosti na určité složky potravy.

Mechanismus vzniku alergie na potraviny ve střevě je znázorněn za obrázku 7.



Obr. 7: Mechanismus vzniku potravinové alergie zprostředkovaný imunoglobulinem izotypu E (IgE) (upraveno dle Lee, 2016)

Dendritická buňka (DC) sloužící jako buňka předkládající antigen (APC), aktivuje prekurzorovou T buňku a umožní ji tak diferencovat v zralou efektorovou pomocnou T buňku typu 2 (Th2). Po diferenciaci prekurzorových T buněk na zralé efektorové Th2 buňky dochází k přeměně progenitoru žírných buněk (MCP, z angl. mast cell progenitor), pocházejících z kostní dřeně, na slizniční žírné buňky produkující interleukin (IL) 9 (MMC9). IL-9 umožní zrání MMC9 v MMC. Přirozené lymfoidní buňky typu 2 (ILC2) produkují IL-13 a IL-5 při stimulaci IL-25. IL-25 je produkován střevním epitelem po průchodu alergenů z potravy. Produkce IL-5 je zodpovědná za zvýšení počtu eozinofilů a produkce IL-13 způsobí hyperplazii pohárkových buněk. Zároveň Th2 buňky zodpovídají za produkci IL-4, která působením na B buňky způsobí jejich přeměnu v plazmatické buňky produkující IgE. Produkce IL-4 je podpořena působením IL-25. IgE se uchyťí na MMC a po navázání potravinách alergenů dojde k aktivaci MMC a následujícímu uvolnění histaminu, faktoru aktivující krevní destičky (PAF) a prostaglandinu z MMC. Tyto látky pak prochází přes střevní epitel a jejich uvolnění způsobuje symptomy alergických reakcí, nadměrné množství uvolněných látek až anafylaktický šok.

Ve studii Aalberse et al. byl zkoumán IL-25 konkrétně v souvislosti s alergií na arašídy. Přítomnost IL-25 v plazmě byla prokázána pouze u dětí s pokračující alergií na arašídy a to i po době 6 měsíců diety bez arašídů. Z toho vyplývá, že zvýšená hladina IL-25 v plazmě

znamená chronickou imunitní aktivaci a jeho zvýšení není závislé na aktuálním působení alergenu. IL-25 hraje důležitou roli v patogenezi alergie na arašidy a zvýšená hladina IL-25 může mít za následek těžké atopické fenotypy. K atopickému fenotypu tedy přispívá zvýšená produkce IL-25 spuštěná antigeny ve střevě, která povzbuzuje Th2 diferenciaci a udržování Th2 paměťových buněk specifických k alergenům.

Studie byla rozšířena měřením hladiny IL-25 u dětí alergických na kravské mléko. IL-25 byl nalezen ani ne u poloviny alergických dětí a jeho hladina byla velmi nízká. Zvýšená hladina IL-25 tedy není obecným jevem v potravinových alergiích. (Aalberse et al., 2013)

V jiné studii byla alergie na arašidy zkoumána na myším modelu. Po vystavení antigenů při arašidové alergii došlo ke stejným odpovědím u WT myši i IL-17RB KO myši. To naznačuje, že IL-25 signalizace nehraje klíčovou roli ve vývoji Th2 odpovědi na arašidy. (Chu et al., 2013)

4.2. Atopická dermatitida

Atopickou dermatitidu řadíme k chronickým opětovně se vracejícím kožním chorobám. Charakteristické pro ni je, že kůže netvoří dostatečnou bariéru, což vede k možnému průchodu alergenů a k následné zánětlivé alergické reakci.

IL-25 má stěžejní roli v atopické dermatitidě – je schopen vyvolat nejen Th2 buněčnou odpověď a s tím spojený zánět, ale také se podílet na narušení bariérové funkce kůže. (Hvid et al., 2011) Role IL-25 v atopické dermatitidě je zobrazena na obrázku 8.

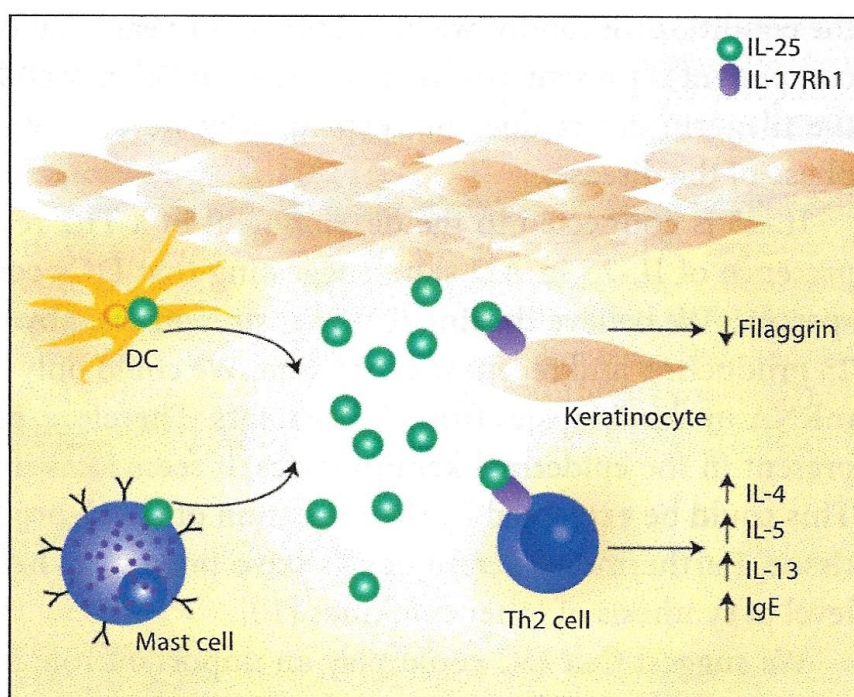
U pacientů s atopickou dermatitidou byla zvýšena hladina IL-25 i mRNA pro IL-25. Zajímavým zjištěním však je, že hladina mRNA pro IL-25 byla velmi nízká, přestože přítomnost IL-25 v postižené i nepostižené tkáni kůže pacientů s atopickou dermatitidou byla značná. Pravděpodobně za to může jiné místo syntézy IL-25 a migrace dendritických buněk, které IL-25 produkují. (Hvid et al., 2011)

Na myším modelu bylo pozorováno, že keratinocyty v kůži exprimují intelektin, jehož hladina bývá zvýšena v kožních lézích po alergenové expozici. Intelektin je klíčovou molekulou podílející se na expresi cytokinů IL-25, IL-33 a TSLP v astma. V atopické dermatitidě se však neprokázalo zvýšení hladiny transkriptu pro IL-25, na rozdíl od IL-33 a TSLP. Ukázalo se, že pro expresi IL-33 a TSLP v atopické dermatitidě je intelektin potřebný. Pro expresi IL-25 (společně

s IL-33 a TSLP) je intelektin klíčový v dýchacích cestách u astmatu, kde byla zvýšená hladina transkriptu IL-25 pozorována. (Yi et al., 2017) Není však jasné, proč intelektin podporuje produkci IL-25 zrovna v dýchacích cestách, nikoli v kůži. Pravděpodobně za jeho odlišnou funkci bude moct jiné mikroprostředí v tkáni.

Na správné bariérové funkci kůže se podílí protein filaggrin syntetizovaný v keratinocytech. Již dřívější genetické studie prokázaly, že mutace v genu pro filaggrin zodpovídají za poškození bariérové funkce kůže a jsou předurčujícím faktorem pro atopickou dermatitidu. (Palmer et al., 2006, Marenholz et al., 2006 Rogers et al., 2007 i další)

U keratinocytů stimulovaných IL-25 dojde ke snížení mRNA pro filaggrin, který je následně produkován v menším množství. Takovéto působení IL-25 způsobí narušení bariérové funkce kůže. (Hvid et al., 2011)



Obr. 8: Role interleukinu 25 v atopické dermatitidě (převzato z Deleuran et al., 2012)

Dermální dendritické buňky (DC) a žírné buňky produkují interleukin (IL) 25. IL-25 se váže na svojí receptorovou podjednotku interleukin-17 receptor homolog 1 (IL-17Rh1) na Th2 buňkách a keratinocytech. Navázání IL-25 na Th2 buňky podporuje produkci cytokinů IL-4, IL-5, IL-13 a s tím spojenou zvýšenou tvorbu imunoglobulinu izotypu E (IgE). IgE se váže na vysokoafinní Fc receptor na povrchu žírné buňky a po navázání alergenu indukuje degranulaci žírné buňky. Po navázání IL-25 na IL-17Rh1 na keratinocytech dojde k inhibici syntézy bílkoviny filaggrin a tím se znemožní, aby tato bílkovina byla degradována na malé molekuly NMF (z angl. natural moisturizing factors), které jsou podstatné pro správnou bariérovou funkci kůže.

4.3. Alergická rýma

Alergická rýma se vyznačuje klinickými příznaky jako je kýchání, svědění nosu, zvýšená sekrece nosního hlenu (Johansson et al., 2004) a slzení očí.

V biopsiích u pacientů s alergickou rýmou byla prokázána vyšší koncentrace IL-25 v nosních epiteliálních buňkách po stimulaci alergenem – roztoči v domácím prachu (HDM). Dále byla pozorována zvýšená exprese mRNA IL-25 v nosní sliznici u pacientů s alergickou rýmou, kteří jsou citliví k HDM. (Kim et al., 2017)

Nicméně některé studie používající experimentální zvířecí modely uvádí, že IL-25 nehraje důležitou roli ve vývoji alergie způsobené HDM u myší. V jedné z těchto studií není ani IL-33 ani IL-25 podstatný pro diferenciaci Th2 buněk. IL-33 je ale na rozdíl od IL-25 zásadním zprostředkovatelem produkce IL-5 Th2 buňkami v alergické rýmě způsobené HDM a podílí se na indukci lokálního zánětu u myší s alergickou rýmou vyvolanou HDM. Hladiny IL-4 a IL-13 byly stejné jak u WT myší, tak u IL-25KO i IL-33KO myší. (Nakanishi et al., 2013) Ze stejných hladin IgE a HDM specifického IgG1 u WT myší a IL-25 KO myší vyplývá, že IL-25 není nepostradatelný pro produkci těchto protilátek. (Chu et al., 2013, Nakanishi et al., 2013) Fakt, že vývoj Th2 odpovědi na HDM není závislý na IL-25 a může zcela probíhat bez IL-25 signalizace byl potvrzen i na základě stejného počtu zánětlivých buněk a specifické HDM cytokinové produkce u WT myší a IL-17BR KO myší. (Chu et al., 2013)

Tyto studie upřednostňují úlohu IL-33 před IL-25 v alergické rýmě způsobené HDM. Navrhují tak, že neutralizace IL-33 by mohla být potenciálním cílem léčby alergické rýmy u lidí. (Nakanishi et al., 2013) Studie role IL-25 v alergické rýmě u lidí však jako terapeutický cíl vidí neutralizaci IL-25.

Kim et al. tuto nesrovnalost vysvětlují tím, že autoři myších studií se spoléhají na akutní typy alergické rýmy, ale výzkum potvrzující roli IL-25 v alergické rýmě užívá nosní tkáň, které jsou lidské a jde o chronický typ alergické rýmy způsobený HDM. (Kim et al., 2017)

4.4. Alergické astma

Astma je zánětlivé chronické onemocnění dýchacích cest, pro které jsou typické funkční a strukturní změny. Mezi charakteristické znaky onemocnění patří např. obstrukce dýchacích cest, zhoršené dýchání, sípání a hyperreaktivita dýchacích cest (AHR). Jde o heterogenní onemocnění s mnoha různými fenotypy a různými spouštěči. (Yao et al., 2016) Výsledkem strukturálních změn, tedy remodelací dýchacích cest, je nerovnováha mezi regenerací a poškozujícími vlivy tkáně. (Humbles et al., 2004)

Za zánět dýchacích cest je u astmatiků zodpovědný především zvýšený počet aktivovaných eozinofilů v hlenu a na povrchu sliznic. (Bousquet et al., 1990) Bylo též prokázáno, že eozinofily jsou částečně zodpovědné za změny v kolagenu a hladké svalovině v chronickém astmatu. (Humbles et al., 2004)

Astma stejně jako ostatní alergické reakce nemusí být pouze ve spojitosti s Th2 lymfocyty. Th2 imunitní odpověď může být zprostředkována ILC2 v odpovědi na IL-25 a IL-33. ILC2 po stimulaci těmito cytokiny produkují Th2 cytokiny IL-5 a IL-13. Tyto cytokiny jsou poté zodpovědné za aktivaci eozinofilů, zvýšenou tvorbu hlenu a následně AHR.

Eozinofily, základní buněčná složka zapojená v patogenezi astmatu, se vyvíjí z pluripotentních hematopoetických progenitorových buněk (HPC). Po zvýšené regulaci receptoru pro IL-5 na povrchu HPC již jde o výše specifickou formu eozinofilů označovanou EoP (z angl. eosinophil-lineage committed progenitor). IL-5 se podílí na diferenciaci, proliferaci, přežívání eozinofilů. Vývoj eozinofilů začíná v kostní dřeni a poté EoP putují krví do dýchacích cest, kde se diferenciují ve zralé eozinofily. (Salter et al., 2017) Pro dopravu EoP z kostní dřene do dýchacích cest při odpovědi dýchacích cest na alergen je důležité zvýšení IL-25 a exprese jeho receptoru na povrchu EoP. (Tang et al., 2018)

IL-25 též způsobuje u eozinofilů zvýšení výlevu prozánětlivých mediátorů. Aktivuje eozinofily k výlevu například chemokinu IL-8 nebo prozánětlivého cytokinu IL-6. (Wong et al., 2005) IL-8 může zprostředkovat infiltraci neutrofilů do zánětlivých míst v dýchacích cestách a tím zesílit zánětlivou reakci během astmatu. U IL-6 bylo prokázáno, že se podílí na zhoršené funkci plic u astmatu. (Neveu et al., 2010) Ukázalo se, že degranulaci eozinofilů po stimulaci IL-25 může zabránit neutralizační protilátka proti IL-25. (Tang et al., 2016)

Na základě důležitosti eozinofilů v astmatu Tang et al. ve svém výzkumu zkoumali kinetiku IL-25 a expresi jeho receptoru po alergenové inhalaci ve zralých eozinofilech u atopických astmatiků. Výsledky IL-25 a jeho receptoru byly hodnoceny vždy po 24 hodinách od inhalace alergenu. Po vdechnutí alergenu vzrostly hladiny IL-25 v plazmě a byl pozorován výrazný vzrůst počtu eozinofilů exprimujících IL-17BR nebo komplex IL-17RA/IL-17RB na svém povrchu, nikoli však IL-17RA. Zajímavým zjištěním bylo, že Th2 buňky po inhalaci alergenu nevykazovaly v krvi nijak zvýšenou expresi receptoru IL-25. Ani změny v hladině intracelulární exprese IL-25 nebyly u Th2 buněk pozorovány, na rozdíl od cirkulujících eozinofilů, kde byla intracelulární hladina IL-25 výrazně zvýšena. Může to být vysvětleno tím, že aktivované Th2 buňky s vysokou expresí receptoru pro IL-25 jsou po alergenové inhalaci přiváděny do dýchacích cest. (Tang et al., 2016) Zvýšená exprese receptoru pro IL-25 na T lymfocytech v bronchiální sliznici u astmatiků v reakci na alergen byla totiž v již dřívější studii pozorována. (Corrigan et al., 2011)

Po vystavení alergenu u astmatických jedinců byl pozorován také velký nárůst počtu DC, majících na svém povrchu IL-17RB. IL-17RB se vyskytovalo jak na myeloidních dendritických buňkách (mDC), tak na plazmacytoidních dendritických buňkách (pDC). (Tworek et al., 2016) Pro pDC je typické rozpoznávání virových nukleových kyselin přes receptory TLR7 a TLR9 (z angl. Toll-like receptor). (Kadowaki et al., 2001) Po alergenové inhalaci nebyla pozorována změna v expresi TLR9 na pDC, avšak po inkubaci s IL-25 došlo k jejímu zvýšení. IL-25 může mít tedy schopnost regulovat funkci pDC přes TLR9. (Tworek et al., 2016)

5. Terapie

IL-25 sehrává v alergiích velmi důležitou úlohu. Z celé řady výzkumných studií je zřejmé, že blokování aktivity IL-25 může mít využití v léčbě alergických chorob. O tom, že IL-25 může být terapeutickým cílem u léčby onemocnění jako je alergické astma, se zmínili Angkasekwinai et al. už v roce 2007. (Angkasekwinai et al., 2007)

Další výzkumné studie týkající se IL-25 v alergiích, se zaměřují na zabránění aktivity IL-25 pomocí neutralizační protilátky proti IL-25. Bylo zjištěno, že zabráněním působení IL-25 by došlo k zpoždění a restrikci Th2 buněčné diferenciaci a produkce Th2 cytokinů (IL-4, IL-5 a IL-13), a tak k omezení alergické reakce. V IL-25 KO myších nebo při použití neutralizační protilátky proti IL-25 byl efekt opožděné Th2 buněčné diferenciaci a produkce IL-4, IL-5 a IL-13 potvrzen. Zůstává otázkou, jak by zabránění funkce IL-25 fungovalo u lidí. Neutralizace IL-25 byla navržena v několika výzkumných studiích a je tedy možné, že tato myšlenka nabývá na aktuálnosti a lze předpokládat, že se již v brzké budoucnosti po intenzivnějším probádání uvede do klinické praxe léčby alergických onemocnění. Použití neutralizační protilátky proti IL-25 jako potenciální cíl léčby alergií navrhuje např. Kim et al. u léčby pacientů s alergickou rýmou vyvolanou HDM. (Kim et al., 2017)

Určité riziko lze spatřit ve faktu, že lidský organismus nefunguje stejně jako organismus myši. Zároveň IL-25 není zdaleka jedinou molekulou, sehrávající roli v podpoře Th2 cytokinové produkce a situace se zdá být mnohem složitější. Imunitní systém je navíc redundantní a většina složek imunitního systému může být alespoň z části nahrazena prvky jinými. Z toho faktu vyplývá, že při blokaci IL-25 by mohla být jeho funkce nahrazena například jiným cytokinem. V kapitole 4.3. *Alergická rýma* již bylo zmíněno, že jiné terapeutické možnosti léčby alergií vidí výzkumné týmy studující na lidech a výzkumné týmy pracující na myším modelu. Zatímco u lidských pacientů byl navržen jako terapeutický cíl u alergické rýmy IL-25, skupina provádějící pokusy na myších modelech vidí potenciál v použití protilátky proti IL-33.

IL-25 byl před třemi lety (v roce 2015) navržen i jako nový terapeutický cíl v léčbě chronické rýmy s nosními polypy. Bylo zjištěno, že IL-25 sehrává důležitou roli v nosní polypogenezi, což bylo zkoumáno na myším modelu. Inhibice aktivity IL-25 se může stát novou terapeutickou strategií, která vede ke zlepšení klinických projevů u pacientů s nosní polypózou. Po léčbě neutralizační protilátkou IL-25 došlo ve výzkumné studii ke snížení počtu nosních polypoidních

lézí, eozinofilů a neutrofilů. Zároveň byla zřejmá redukce ukládání kolagenu a snížení tloušťky nosní sliznice. Kromě toho docházelo k poklesu hladiny cytokinů IL-4, IFN- γ , TGF- β 1 a IL-25 inhibice zabraňovala v neposlední řadě chemokinům CCL11, CXCL2 a expresi mezibuněčné adhezivní molekule 1 (ICAM-1) a cévní adhezivní molekule 1 (VCAM-1). (Shin et al., 2015)

Řada autorů se zmiňuje i o využití tohoto potenciálního způsobu blokace aktivity IL-25 u astmatu. I zde předpokládají následné zlepšení onemocnění. (např. Tang et al., 2016)

Další možností IL-25 jako terapeutického cíle u alergií by se mohla stát blokace receptoru IL-25 neutralizační protilátkou. IL-25 by se tak neměl kam vázat, a tak by došlo k zabránění jeho aktivity. Jak bylo zmíněno výše, pro funkci zprostředkovávanou IL-25 jsou nutné obě receptorové podjednotky. Při využití IL-25 v terapii alergií by se dalo cílit pouze na jednu podjednotku receptoru – buď IL17RA nebo IL-17RB. Problémem se však jeví skutečnost, že obě receptorové podjednotky jsou společné i pro další členy cytokinové rodiny 17. Receptorová podjednotka IL-17RA je potřebná i pro IL-17A a IL-17F a druhou receptorovou podjednotku IL-17RB využívá kromě IL-25 i IL-17B. Blokací receptoru IL-25 neutralizační protilátkou by došlo k zabránění funkce i jiného cytokinu, což by mohlo způsobit vážnější komplikace, než představuje samotná alergie. Osobně považuji za lepší způsob neutralizaci samotného IL-25, než blokaci pouze jeho receptoru. Zabránilo by se aktivitě IL-25 a zároveň by nedošlo k ovlivnění funkcí jiných interleukinů, vázajících se na onen receptor.

Jak bylo zmíněno výše v kapitole 2.4.2. *IL-17BR*, cytokiny IL-25 a IL-17B, které mají stejnou receptorovou podjednotku IL-17RB mohou mít antagonistickou funkci. Zatímco jeden působí patogeneticky, druhý může ve stejné situaci mít protektivní funkci. Názorným příkladem je zánět tlustého střeva, kdy se IL-25 chová patologicky a IL-17B má funkci ochrannou. Podobně tomu tak je i v případě alergického astmatu a zánětu dýchacích cest či infekci *Citrobacter rodentium*.

IL-17B brání Th2 buněčné diferenciaci v dýchacích cestách, kdežto IL-25 naopak silně povzbuzuje alergický zánět dýchacích cest prostřednictvím zvýšení Th2 buněčné odpovědi. Tato skutečnost byla pozorována na myších organismech, kde v IL-17B deficientních myších došlo k vzrůstu Th2 buněk, jejich produkci a zvýšení počtu eozinofilů, v IL-25 deficientních myších došlo ke snížení Th2 buněčné odpovědi i k poklesu eozinofilů. Při zkoumání myších deficientních v IL-17B i IL-25 došlo ke stejnému fenotypu jako u WT myší. (Reynolds et al., 2015) Tato studie

posiluje myšlenku, že neutralizace IL-17RB by nemusela být vhodným řešením a lepší volbou by bylo míření neutralizační protilátky přímo na IL-25.

Další návrh léčby alergického onemocnění (konkrétně potravinové alergie) prostřednictvím IL-25 přinesl ve své studii Khodoun et al. Na základě jejich výzkumu na myším modelu navrhuje u lidí kombinovanou léčbu protilátkami proti IL-25, IL-33 a TSLP. Všechny tyto 3 cytokiny se totiž podílí na cytokinové odpovědi typu 2 a jsou v tomto výzkumu označovány jako pro-Th2 cytokiny. Jedná se o vůbec první klinickou studii, která navrhuje k potlačení alergie více než jeden pro-Th2 cytokin.

I zde je však velmi pravděpodobné, že u lidského organismu dojde k objevu odlišné pro-Th2 cytokinové závislosti a návrh promítnout tuto léčbu u lidí tedy je dosti nejistý. (Khodoun et al., 2018)

6. Závěr

Bakalářská práce shrnuje poznatky o biologii IL-25 a znalosti o mechanismech alergií. Snaží se najít souvislosti mezi IL-25 a alergiemi a navrhnout možnosti IL-25 jako nový terapeutický cíl při léčbě alergických onemocnění.

Terapeutický cíl bakalářská práce spatřuje v zabránění funkce IL-25 použitím neutralizační protilátky proti němu samotnému. Po navázání neutralizační protilátky na IL-25 by došlo k zablokování jeho aktivity, což by znemožňovalo či výrazně opožděovalo Th2 diferenciaci s produkcí Th2 cytokinů a následný průběh alergické reakce. Dalším způsobem, jak zamezit aktivitě IL-25 byla navržena možnost vazby neutralizační protilátky na jednu z receptorových podjednotek. Překážkou se však v tomto případě jeví fakt, že receptorové podjednotky využívají i další členové cytokinové rodiny IL-17. Navázáním neutralizační protilátky na jednu z receptorových podjednotek IL-25 by došlo k zabránění i jejich funkcí. Lepší z těchto variant se tedy zdá být působení neutralizační protilátky přímo na IL-25.

Výzkumu IL-25 není věnována dostatečně velká pozornost. IL-25 stále patří mezi ne zcela „probádané“ interleukiny. IL-25 je zkoumán především v souvislosti s astmatem a méně v souvislostech s jinými typy alergií nebo alergiemi obecně. Tento fakt se promítnul na ne příliš velkém množství zdrojů u jednotlivých typů alergií. Účinky působení IL-25 jsou popsány *in vivo* na myších modelech, u lidského organismu zůstávají stále neověřeny. Větší zaměření na studium IL-25 by v budoucnu mohlo přinést důležité poznatky pro lidstvo. Potvrzení některých výzkumných studií by po přenesení do klinické praxe mohlo vést k využití při léčbě alergií, jejichž počet stále roste a postihuje čím dál více obyvatel na Zemi.

7. Použité zdroje

Reviews jsou označeny *

- J.A. Aalberse, A.O. Van Thuijl, Y. Meijer, W. De Jager, T. Van der Palen-Merkus, A.B. Sprickelman, M.O. Hoekstra, B.J. Prakken, F. Van Wijk, Plasma IL-25 is elevated in a subgroup of patients with clinical reactivity to peanut, *Clin. Transl. Allergy*. 3 (2013) 1–4. doi:10.1186/2045-7022-3-40.
- P. Angkasekwinaï, H. Park, Y.-H. Wang, Y.-H. Wang, S.H. Chang, D.B. Corry, Y.-J. Liu, Z. Zhu, C. Dong, Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses, *J. Exp. Med.* 204 (2007) 1509–1517. doi:10.1084/jem.20061675.
- P. Angkasekwinaï, S.H. Chang, M. Thapa, H. Watarai, C. Dong, Regulation of IL-9 expression by IL-25 signaling, *Nat. Immunol.* 11 (2010) 250–256. doi:10.1038/ni.1846.
- P. Angkasekwinaï, P. Srimanote, Y.H. Wang, A. Pootong, Y. Sakolvaree, K. Pattanapanyasat, W. Chaicumpa, S. Chaiyaroj, C. Dong, Interleukin-25 (IL-25) promotes efficient protective immunity against *Trichinella spiralis* infection by enhancing the antigen-specific IL-9 response, *Infect. Immun.* 81 (2013) 3731–3741. doi:10.1128/IAI.00646-13.
- *S. Aggarwal, A.L. Gurney, IL-17: prototype member of an emerging cytokine family, *J. Leukoc. Biol.* 71 (2002) 1–8.
- J.L. Barlow, S. Peel, J. Fox, V. Panova, C.S. Hardman, A. Camelo, C. Bucks, X. Wu, C.M. Kane, D.R. Neill, R.J. Flynn, I. Sayers, I.P. Hall, A.N.J. McKenzie, IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction, *J. Allergy Clin. Immunol.* 132 (2013) 933–941. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.012.
- J. Bousquet, P. Chanez, J.Y. Lacoste, G. Barnéon, N. Ghavanian, I. Enander, P. Venge, S. Ahlstedt, J. Simony-Lafontaine, P. Godart, F.B. Michel, Eosinophilic inflammation in asthma, *N. Engl. J. Med.* 323 (1990) 1033–1039. doi:10.1056/NEJM199010113231505.
- *D.E. Campbell, S. Mehr, Fifty years of allergy: 1965–2015, *J. Paediatr. Child Health.* 51 (2015) 91–93. doi:10.1111/jpc.12806.
- D.K. Chu, A. Llop-Guevara, T.D. Walker, K. Flader, S. Goncharova, J.E. Boudreau, C.L. Moore, T.S. In, S. Wasserman, A.J. Coyle, R. Kolbeck, A.A. Humbles, M. Jordana, IL-33, but not thymic stromal lymphopoietin or IL-25, is central to mite and peanut allergic sensitization, *J. Allergy Clin. Immunol.* 131 (2013) 187–200. doi:10.1016/j.jaci.2012.08.002.
- C.J. Corrigan, W. Wang, Q. Meng, C. Fang, G. Eid, M.R. Caballero, Z. Lv, Y. An, Y.H. Wang, Y.J. Liu, A.B. Kay, T.H. Lee, S. Ying, Allergen-induced expression of IL-25 and IL-25 receptor in atopic asthmatic airways and late-phase cutaneous responses, *J. Allergy Clin. Immunol.* 128 (2011) 119–124. doi:10.1016/j.jaci.2011.03.043.
- * M. Deleuran, M. Hvid, K. Kemp, G.B. Christensen, B. Deleuran, C. Vestergaard, IL-25 induces both inflammation and skin barrier dysfunction in atopic dermatitis, *Chem. Immunol. Allergy.* 96 (2012) 45–49. doi:10.1159/000331871.

- P.G. Fallon, S.J. Ballantyne, N.E. Mangan, J.L. Barlow, A. Dasvarma, D.R. Hewett, A. McIlgorm, H.E. Jolin, A.N.J. McKenzie, Identification of an interleukin (IL)-25–dependent cell population that provides IL-4, IL-5, and IL-13 at the onset of helminth expulsion, *J. Exp. Med.* 203 (2006) 1105–1116. doi:10.1084/jem.20051615.
- M.M. Fort, J. Cheung, D. Yen, J. Li, S.M. Zurawski, S. Lo, S. Menon, T. Clifford, B. Hunte, R. Lesley, T. Muchamuel, S.D. Hurst, G. Zurawski, M.W. Leach, D.M. Gorman, D.M. Rennick, IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo, *Immunity*. 15 (2001) 985–995. doi:10.1016/S1074-7613(01)00243-6.
- T.Y. Ha, N.D. Reed, P.K. Crowle, Delayed expulsion of adult *Trichinella spiralis* by mast cell-deficient W/W^v mice, *Infect. Immun.* 41 (1983) 445–447.
- T.Y.F. Halim, A. MacLaren, M.T. Romanish, M.J. Gold, K.M. McNagny, F. Takei, Retinoic-acid-receptor-related orphan nuclear receptor alpha is required for natural helper cell development and allergic inflammation, *Immunity*. 37 (2012) 463–474. doi:10.1016/j.immuni.2012.06.012.
- A.A. Humbles, C.M. Lloyd, S.J. Mcmilan, D.S. Friend, G. Xanthou, E.E. McKenna, S. Ghiran, N.P. Gerard, C. Yu, S.H. Orkin, C. Gerard, A critical role for eosinophils in allergic airways remodeling, *Science*. 305 (2004) 1776–1779. doi:10.1126/science.1100283.
- M. Hvid, C. Vestergaard, K. Kemp, G.B. Christensen, B. Deleuran, M. Deleuran, IL-25 in atopic dermatitis: A possible link between inflammation and skin barrier dysfunction, *J. Invest. Dermatol.* 131 (2011) 150–157. doi:10.1038/jid.2010.277.
- * Y. Iwakura, H. Ishigame, S. Saijo, S. Nakae, Functional specialization of interleukin-17 family members, *Immunity*. 34 (2011) 149–162. doi:10.1016/j.immuni.2011.02.012.
- * S.G.O. Johansson, T. Bieber, R. Dahl, P.S. Friedmann, B.Q. Lanier, R.F. Lockey, C. Motala, J.A. Ortega Martell, T.A.E. Platts-Mills, J. Ring, F. Thien, P. Van Cauwenberge, H.C. Williams, Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the nomenclature review committee of the World Allergy Organization, *J. Allergy Clin. Immunol.* 113 (2004) 832–836. doi:10.1016/j.jaci.2003.12.591.
- C.P. Jones, L.G. Gregory, B. Causton, G.A. Campbell, C.M. Lloyd, Activin A and TGF- β promote T(H)9 cell-mediated pulmonary allergic pathology, *J. Allergy Clin. Immunol.* 129 (2012) 6–8. doi:10.1016/j.jaci.2011.12.965.
- N. Kadowaki, S. Ho, S. Antonenko, R.D.W. Malefyt, R.A. Kastelein, F. Bazan, Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens, *J. Exp. Med.* 194 (2001) 863–869.
- M. Kamal, D. Wakelin, A.J. Ouellette, A. Smith, D.K. Podolsky, Y.R. Mahida, Mucosal T cells regulate paneth and intermediate cell numbers in the small intestine of *T. spiralis*-infected mice, *Clin. Exp. Immunol.* 126 (2001) 117–125. doi:10.1046/j.1365-2249.2001.01589.x.
- M.V. Khodoun, S. Tomar, J.E. Tocker, Y.H. Wang, F.D. Finkelman, Prevention of food allergy development and suppression of established food allergy by neutralization of thymic stromal lymphopoietin, IL-25, and IL-33, *J. Allergy Clin. Immunol.* 141 (2018) 171–179. doi:10.1016/j.jaci.2017.02.046.

- D.W. Kim, D.-K. Kim, K.M. Eun, J.-S. Bae, Y.-J. Chung, J. Xu, Y.M. Kim, J.-H. Mo, IL-25 could be involved in the development of allergic rhinitis sensitized to house dust mite, *Mediators Inflamm.* (2017) 1–8. doi:10.1155/2017/3908049.
- * J.K. Kolls, A. Lindén, Interleukin-17 family members and inflammation, *Immunity.* 21 (2004) 467–476. doi:10.1016/j.immuni.2004.08.018.
- J. Lee, W.H. Ho, M. Maruoka, R.T. Corpuz, D.T. Baldwin, J.S. Foster, A.D. Goddard, D.G. Yansura, R.L. Vandlen, W.I. Wood, A.L. Gurney, IL-17E, a novel proinflammatory ligand for the IL-17 receptor homolog IL-17Rh1, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 1660–1664. doi:10.1074/jbc.M008289200.
- *J.-B. Lee, Regulation of IgE-mediated food allergy by IL-9 producing mucosal mast cells and type 2 innate lymphoid cells, *Immune Netw.* 16 (2016) 211–218. doi:10.4110/in.2016.16.4.211.
- *P. Licona-Limón, L.K. Kim, N.W. Palm, R.A. Flavell, TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells, *Nat. Immunol.* 14 (2013) 536–542. doi:10.1038/ni.2617.
- I. Marenholz, R. Nickel, F. Rüschendorf, F. Schulz, J. Esparza-Gordillo, T. Kerscher, C. Grüber, S. Lau, M. Worm, T. Keil, M. Kurek, E. Zaluga, U. Wahn, Y.A. Lee, Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march, *J. Allergy Clin. Immunol.* 118 (2006) 866–871. doi:10.1016/j.jaci.2006.07.026.
- J. Mjösberg, J. Bernink, K. Golebski, J.J. Karrich, C.P. Peters, B. Blom, A.A. te Velde, W.J. Fokkens, C.M. van Druenen, H. Spits, The transcription factor GATA3 is essential for the function of human type 2 innate lymphoid cells, *Immunity.* 37 (2012) 649–659. doi:10.1016/j.immuni.2012.08.015.
- K. Moro, T. Yamada, M. Tanabe, T. Takeuchi, T. Ikawa, H. Kawamoto, J. Furusawa, M. Ohtani, H. Fujii, S. Koyasu, Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)Sca-1(+) lymphoid cells, *Nature.* 463 (2010) 540–544. doi:10.1038/nature08636.
- * T.A. Moseley, D.R. Haudenschild, L. Rose, A.H. Reddi, Interleukin-17 family and IL-17 receptors, *Cytokine Growth Factor Rev.* 14 (2003) 155–174. doi:10.1016/S1359-6101(03)00002-9.
- W. Nakanishi, S. Yamaguchi, A. Matsuda, M. Suzukawa, A. Shibui, A. Nambu, K. Kondo, H. Suto, H. Saito, K. Matsumoto, T. Yamasoba, S. Nakae, IL-33, but not IL-25, is crucial for the development of house dust mite antigen-induced allergic rhinitis, *PLoS One.* 8 (2013) 9–11. doi:10.1371/journal.pone.0078099.
- D.R. Neill, S.H. Wong, A. Bellosi, R.J. Flynn, M. Daly, T.K.A. Langford, C. Bucks, C.M. Kane, P.G. Fallon, H.E. Jolin, A.N.J. McKenzie, Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity, *Nature.* 464 (2010) 1367–1370. doi:10.1038/nature08900.
- W.A. Neveu, J.L. Allard, D.M. Raymond, L.M. Bourassa, S.M. Burns, J.Y. Bunn, C.G. Irvin, D.A. Kaminsky, M. Rincon, Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function, *Respir. Res.* 11 (2010) 1–10. doi:10.1186/1465-9921-11-28.

- A.M. Owyang, C. Zaph, E.H. Wilson, K.J. Guild, T. McClanahan, H.R.P. Miller, D.J. Cua, M. Goldschmidt, C.A. Hunter, R.A. Kastelein, D. Artis, Interleukin 25 regulates type 2 cytokine-dependent immunity and limits chronic inflammation in the gastrointestinal tract, *J. Exp. Med.* 203 (2006) 843–849. doi:10.1084/jem.20051496.
- C.N.A. Palmer, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski, Y. Zhao, H. Liao, S.P. Lee, D.R. Goudie, A. Sandilands, L.E. Campbell, F.J.D. Smith, G.M. O'Regan, R.M. Watson, J.E. Cecil, S.J. Bale, J.G. Compton, J.J. DiGiovanna, P. Fleckman, S. Lewis-Jones, G. Arseculeratne, A. Sergeant, C.S. Munro, B. El Houate, K. McElreavey, L.B. Halkjaer, H. Bisgaard, S. Mukhopadhyay, W.H.I. McLean, Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis, *Nat. Genet.* 38 (2006) 441–446. doi:10.1038/ng1767.
- C. Pei, C. Zhao, A.J. Wang, A.X. Fan, V. Grinchuk, A. Smith, R. Sun, Y. Xie, N. Lu, J.F. Urban, T. Shea-Donohue, A. Zhao, Z. Yang, Critical role for interleukin-25 in host protective Th2 memory response against *Heligmosomoides polygyrus bakeri*, *Infect. Immun.* 84 (2016) 3328–3337. doi:10.1128/IAI.00180-16.
- A.E. Price, H.-E. Liang, B.M. Sullivan, R.L. Reinhardt, C.J. Eisley, D.J. Erle, R.M. Locksley, Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107 (2010) 11489–11494. doi:10.1073/pnas.1003988107.
- J.M. Reynolds, Y.H. Lee, Y. Shi, X. Wang, P. Angkasekwina, K.C. Nallaparaju, S. Flaherty, S.H. Chang, H. Watarai, C. Dong, Interleukin-17B antagonizes interleukin-25-mediated mucosal inflammation, *Immunity*. 42 (2015) 692–703. doi:10.1016/j.immuni.2015.03.008.
- E.A. Rickel, L.A. Siegel, B.-R.P. Yoon, J.B. Rottman, D.G. Kugler, D.A. Swart, P.M. Anders, J.E. Tocker, M.R. Comeau, A.L. Budelsky, Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities, *J. Immunol.* 181 (2008) 4299–4310. doi:10.4049/jimmunol.181.6.4299.
- A.J. Rogers, J.C. Celedón, J.A. Lasky-Su, S.T. Weiss, B.A. Raby, Filaggrin mutations confer susceptibility to atopic dermatitis but not to asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.* 120 (2007) 1332–1337. doi:10.1016/j.jaci.2007.09.037.
- S.A. Saenz, M.C. Siracusa, J.G. Perrigoue, S.P. Spencer, J.F. Urban, J.E. Tocker, A.L. Budelsky, M.A. Kleinschek, R.A. Kastelein, T. Kambayashi, A. Bhandoola, D. Artis, IL25 elicits a multipotent progenitor cell population that promotes T(H)2 cytokine responses, *Nature*. 464 (2010) 1362–1366. doi:10.1038/nature08901.
- *B.M. Salter, R. Sehmi, Hematopoietic processes in eosinophilic asthma, *Chest*. 152 (2017) 410–416. doi:10.1016/j.chest.2017.01.021.
- H.W. Shin, D.K. Kim, M.H. Park, K.M. Eun, M. Lee, D. So, I.G. Kong, J.H. Mo, M.S. Yang, H.R. Jin, J.W. Park, D.W. Kim, IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis, *J. Allergy Clin. Immunol.* 135 (2015) 1476–1485. doi:10.1016/j.jaci.2015.01.003.
- * X. Song, Y. Qian, IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases, *Cell. Signal.* 25 (2013) 2335–2347. doi:10.1016/j.cellsig.2013.07.021.

- *H. Spits, D. Artis, M. Colonna, A. Diefenbach, J.P. Di Santo, G. Eberl, S. Koyasu, R.M. Locksley, A.N.J. McKenzie, R.E. Mebius, F. Powrie, E. Vivier, Innate lymphoid cells – a proposal for uniform nomenclature, *Nat. Rev. Immunol.* 13 (2013) 1–5. doi:10.1038/nri3365.
- W. Tang, S.G. Smith, W. Du, A. Gugilla, J. Du, J.P. Oliveria, K. Howie, B.M. Salter, G.M. Gauvreau, P.M. O’Byrne, R. Sehmi, Interleukin-25 and eosinophils progenitor cell mobilization in allergic asthma, *Clin. Transl. Allergy.* 8 (2018) 1–9. doi:10.1186/s13601-018-0190-2.
- W. Tang, S.G. Smith, B. Salter, J.P. Oliveria, P. Mitchell, G.M. Nusca, K. Howie, G.M. Gauvreau, P.M. O’Byrne, R. Sehmi, Allergen-induced increases in interleukin-25 and interleukin-25 receptor expression in mature eosinophils from atopic asthmatics, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 170 (2016) 234–242. doi:10.1159/000449248.
- D. Tworek, S.G. Smith, B.M. Salter, A.J. Baatjes, T. Scime, R. Watson, C. Obminski, G.M. Gauvreau, P.M. O’Byrne, IL-25 receptor expression on airway dendritic cells after allergen challenge in subjects with asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193 (2016) 957–964. doi:10.1164/rccm.201509-1751OC.
- M. Veldhoen, C. Uyttenhove, J. van Snick, H. Helmby, A. Westendorf, J. Buer, B. Martin, C. Wilhelm, B. Stockinger, Transforming growth factor- β “reprograms” the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset, *Nat. Immunol.* 9 (2008) 1341–1346. doi:10.1038/ni.1659.
- C.K. Wong, P.F.Y. Cheung, W.K. Ip, C.W.K. Lam, Interleukin-25-induced chemokines and interleukin-6 release from eosinophils is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase, c-Jun N-terminal kinase, and nuclear factor- κ B, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 33 (2005) 186–194. doi:10.1165/rcmb.2005-0034OC.
- *X. Yao, Y. Sun, W. Wang, Y. Sun, Interleukin (IL)-25: Pleiotropic roles in asthma, *Respirology.* 21 (2016) 638–647. doi:10.1111/resp.12707.
- L. Yi, D. Cheng, K. Zhang, X. Huo, Y. Mo, H. Shi, H. Di, Y. Zou, H. Zhang, J. Zhao, Y. Xu, D.J. Erle, G. Zhen, Intelectin contributes to allergen-induced IL-25, IL-33, and TSLP expression and type 2 response in asthma and atopic dermatitis, *Mucosal Immunol.* 10 (2017) 1491–1503. doi:10.1038/mi.2017.10.

Internetové zdroje:

ZDRAVOTNICKÉ ZAŘÍZENÍ MINISTERSTVA VNITRA. Světový den alergie a astmatu. [online]. 2017 [cit. 2018-03-12]. dostupné z: <https://www.zzmvcz.cz/svetovy-den-alergie-a-astmatu>